При этом могут наблюдаться признаки нарушения сердечно-сосудистой системы (тахикардия, гипотония, шок); легких (одышка, хрипы, дыхательная недостаточность); почек (снижение диуреза, протеинурия, гематурия, анурия, почечная недостаточность); печени (гипербилирубинемия, гепатозы, печеночная недостаточность); надпочечников (гипогликемия) и др.

При остром генерализованном ДВС-синдроме тромбоцитопения и истощение плазменных факторов свертывания обуславливают наклонностью к кровотечениям. В тяжелых случаях развиваются проявления тромбозов любой локализации, синдром полиорганной недостаточности. Вместе с тем у части больных животных заболевание может протекать бессимптомно. Смертность от острого ДВС-синдрома достигает 40–50%.

Лабораторная диагностика. Поскольку какого-либо одного патогномоничного лабораторного признака ДВС не существует, необходима оценка как можно больших звеньев ситемы гемостаза (время свертывания крови, количество тромбоцитов, концентрация фибриногена, тромбиновое время, фибринолитическая активность, продукты деградации фибриногена (фибрина), ретракция кровяного сгустка и т.д.).

Острый генерализованный ДВС-синдром проявляется целым комплексом отклонений, включающем: 1) тромбоцитопению; 2) резкое уменьшение размеров сгустка (иногда он вообще невидим); 3) значительное удлинение протромбинового времени; 4) резкое уменьшение содержания фибриногена в плазме; 5) положительную пробу на паракоагуляцию мономеров фибрина с протамином; 6) очень высокое содержание D–димеров в плазме крови и продуктов деградации фибрина в сыворотке.

Лечение. Главный принцип лечения — скорейшее распознавание причины ДВС-синдрома и ее устранение (например, назначение антибиотиков широкого спектра действия при подозрении на сепсис, вызванный грамотрицательными возбудителями).

В I фазе ДВС цель лечения – нейтрализация активированных факторов свертывания крови, снижение активности тромбоцитов, восстановление концентрации и активности антитромбина III (АТ III), улучшение реологических свойств крови.

Во II фазе ДВС основная цель терапии – замещение израсходованных факторов свертывания и АТ III, разблокировка микроциркуляции в органах, поддержание жизненных функций организма.

В III фазе ДВС требуются энергичные лечебные меры для восполнения дефицита факторов свертывания и тромбоцитов, восстановления микроциркуляции, нейтрализации «протеазного взрыва» и патологического фибринолиза, поддержание жизненных функций организма (Гильманов А.Ж., Фазлыев М.М., 2004).

Литература

1. Гильманов А.Ж., Фазлыев М.М. Клиническая лабораторная диагностика, 2004, №4: 25–32
2. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. М. «Медицина». 1989, 256 с.
3. Лычеев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. М. «Медицина». 1993
4. Garner R., Chater B.V. and Brown D.L. // Br.I. Haematol., 1974, 28:393—401.
5. Gunson D.E. and Rooney J.R.// Vet.Pathol, 1977, 14: 325-331.
6. Hawley H.B. et.al. //1. Med. Primatol., 1977, 6: 203–218.
7. Jubb K.V., Kennedy P.C., Palmer K. Pathology of domestic animals. Third ed. Vol.3: 44-45.
8. Me Kay D.G. и Margaretten W.// Arch. Intern. Med., 1967, 120: 129-134.
9. Nordstoga K. Thrombos. Haemostas., 1979 , vol.40: 561–562
10. Thomson J.W., Me Sherry B.J. and Valli V.E.O. // Can. J. Сотр. Med., 1974,38:457-466.

В.В. Макаров, О.И. Сухарев, Б.А. Тимофеев
(Российский университет дружбы народов)

БОЛЕЗНЬ ДЖЕМБРАНА. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОЛОГИЯ, ЭПИЗООТОЛОГИЯ

Болезнь Джембрана (БД, Jembrana disease, JD), топонимическое название новой, раннее неизвестной науке инфекционной болезни вирусной этиологии, распространенной в Индонезии. Характеризуется острым, тяжелым течением с летальностью до 20% у рогатого скота, разводимого на о. Бали (*Bos javanicus*), и бо-

лее умеренным проявлением у местного рогатого скота другого типа (*Bos taurus*) и помесей. БД, впервые появившуюся 1964 г. в виде отдельных эпизоотических очагов на о. Бали, стали регистрировать в окружающих регионах, и в ближайшие девять месяцев она обнаруживалась в пределах острова повсюду. В течение двух лет погибло около 26000 животных (от 19000 до 31000) – около десятой части популяции крупного рогатого скота о. Бали, составляющей приблизительно 300000 голов, преимущественно в области Джембрана (Adivinata, 1967; Budiarso et al., 1975, 1976; Soensanto et al., 1990).

Вирус болезни Джембрана (JDV)

Ранее предполагалось, что возбудителем БД мог быть рикеттсия-подобный организм, возможно Ehrlichia, однако это не было подтверждено вплоть до установления вирусной этиологии инфекции (Budiarso, 1980; Ressang et al., 1985; Teuscher et al., 1981). Поскольку возбудитель болезни – JDV оказался неспособен размножаться в клеточных культурах, плазма крови рогатого скота в период острой фазы заболевания, в которой уровень виремии достигал 10^8 $ИД_{50}$/мл внеклеточного вируса, использовалась как источник для его исследования. Первые же результаты изучения физико-химических характеристик плазменного JDV показали, что возбудитель БД – ретровирус, а не риккетсия, как предварительно было предположено. Морфогенез JDV в тканях инфицированного рогатого скота позволил уточнить, что это – лентивирус (Soeharsono et al., 1990; Teuscher et al., 1981; Wilcox et al., 1992; Kertayadnya et al., 1993).

Этиологический агент таксономически идентифицирован как лентивирус болезни Джембрана (Jembrana disease virus, JDV). Предварительное секвенирование генома подтвердило отношение JDV к лентивирусам и показало отличие от другого известного лентивируса КРС – вируса бычьего иммунодефицита (BIV). Обнаружена перекрестная антигенная реактивность между иммунодоминантным 26 кД капсидным белком вирусов JDV и BIV. Недавнее секвенирование последовательностей 598 нуклеотидных оснований генома JDV также показало, что гомология геномов JDV и BIV составляет 74%, и это служит дополнительным свидетельством отношения JDV к лентивирусам с отличиями от BIV (Chadwick et al., 1995).

Клинические признаки и патология

Основные клинические симптомы, наблюдаемые в отмеченных случаях БД у крупного рогатого скота на о. Бали в полевых условиях - лихорадка, летаргия и нежелание двигаться, увеличение поверхностных лимфатических узлов, умеренные эрозии ротовой слизистой оболочки, диарея, иногда с примесями крови (Budiarso et al., 1976, 1980).

Болезнь оказалась легко воспроизводимой в условиях эксперимента на восприимчивом скоте Bos javanicus внутривенным или интраперитонеальным введением крови или ткани селезенки от больных животных. Поэтому многие клинико-патологические аспекты БД были изучены достаточно подробно с описанием клинических симптомов, гематологических изменений, патологии в динамике развития экспериментальной инфекции. Прежде всего установлена линейная зависимость продолжительности инкубационного периода до появления клинических признаков от заражающей дозы возбудителя, которая варьировала от 4,5 до 12 дней. Последовательность проявления клинических симптомов у экспериментально зараженного скота заключалась в повышении ректальной температуры тела, сохраняющейся в течение 7 дней (от 5 до 12 дней), летаргии, анорексии, увеличении поверхностных лимфатических узлов. У некоторых животных отмечались умеренные глазные и носовые выделения, диарея с примесями крови, бледность слизистых оболочек. Смертность от экспериментальной инфекции составила 17%, все выздоровевшие животные были без рецидивов клинической болезни. Гематологические изменения встречались главным образом в течение лихорадочной стадии болезни и включали лейкопению (в частности, лимфо- и нейтропению), умеренную тромбоцитопению, анемию, увеличение количества мочевины в крови и уменьшение содержания белка плазмы (Soensanto et al., 1990; Dharma et al., 1991).

Основные патогенетические изменения у больного рогатого скота – интенсивная нефолликулярная лимфопролиферация ретикулярными и лимфобластоидными клетками лимфоидных органов, сходный лимфоцитарный инфильтративный процесс в большинстве органов (кроме центральной нервной системы), гломерулярное гиперклеточное набухание почек, набухание и пролиферация альвеолярных клеток в легких, множественные гемор-

рагии. Лимфоидные изменения у больного рогатого скота выражались тремя главными фазами (Teuscher et al., 1981; Dharma et al., 1991):

(i) в течение первой недели после начала болезни в виде общей лимфоретикулярной реакции;

(ii) на второй неделе, одновременно с развитием клинических признаков – преимущественно нефолликулярного пролиферативного ответа в лимфоидных органах, в течение которого фолликулярная система оставалась относительно неактивной, и при этом наблюдался инфильтративный и пролиферативный процесс в других органах, кроме мозга;

(iii) спустя приблизительно 5 недель после заражения – реверсии процесса с интенсивной фолликулярной гиперплазией, сопровождаемой увеличением числа плазматических клеток в лимфоидных органах.

Патогенез БД оказался нетипичным для большинства лентивирусных инфекций, что выразилось в относительно коротком инкубационном периоде (менее 12 дней), остром клиническом течении (до 2 недель), тяжелой патологии без рецидивов у животных, которые переживали заболевание. Вместе с тем обнаружено сходство между БД с острым тяжелым синдромом иммунодефицита обезьян со смертельным исходом, вызываемым SIV (simian immunodeficiency virus). Оба заболевания характеризуются тяжелой лимфопенией, сопровождаемой быстро развивающимися интенсивными лимфопролиферативными расстройствами, которые приводят к накоплению большого количества бластных форм лимфоцитов в парафолликулярных регионах лимфатических узлов, селезенки и лимфоидных тканей других органов. Инфекционные вирусы в обоих случаях на очень высоком количественном уровне присутствуют в плазме, но нет никаких рецидивов клинических симптомов у выздоравливающих животных (Fultz et al., 1989; Soeharsono et al., 1990; Lewis et al., 1992; Israel et al., 1993).

Иммунитет

Для тестирования антител к JDV был разработан метод твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА) с использование в качестве антигена плазменного вируса, очищенного центрифугированием в градиенте плотности сахарозы. С помощью ТИФА выявлены антитела у всех зараженных животных, но гуморальный иммунный ответ к вирусу при естественной инфекции был отсрочен: антитела не обнаруживались от начала острого заболевания до окончательного выздоровления и спустя 11 недель после заболевания. Гуморальный иммунный ответ достигал максимальных значений только спустя 23-33 недели после начала болезни. Отсутствие противовирусных антител у зараженных животных с начала острой клинической стадии болезни до выздоровления предполагает, что в данном случае механизм выздоровления от синдрома острого заболевания БД вряд ли опосредован антителами (Hartaningsih et al., 1994)

В то же время при БД установлен очевидный иммунодепрессивный эффект в отношении гетерологичных антигенов. В частности, происходило существенное подавление образования антител у зараженного скота на модельный антиген (овальбумин) и антигены вакцины против бруцеллеза из штамма 19 *Brucella abortus*. Иммунодепрессия оказалась наиболее выраженной с 8-10 дня после инфицирования с продолжительностью не менее 25 дней наблюдения (Wareing et al., 1999).

Известны попытки создания инактивированных вакцин для профилактики БД на основе цельновирионных антигенов JDV с использованием в качестве их источника плазмы или селезенки зараженных животных. Результаты показали, что ни одна из прививок полностью не предотвращала клинических симптомов болезни, но приводила к снижению тяжести течения болезни, что свидетельствует о возможности вызвать частичную защитную иммунную реакцию с помощью тканевых вакцин (Hartaningsih et al., 2001).

Восприимчивые животные и породная специфичность

В то время как острая и тяжелая болезнь Джембрана в естественных условиях спонтанно поражает рогатый скот и эпизоотически проявляется на о. Бали, о клинических ее случаях у рогатого скота других видов не сообщалось. Это привело к первичному убеждению, что инфекция является определенной и уникальной для рогатого скота только типа *Bos javanicus*. Однако впоследствии появились данные, что и другие представители рогатого скота также могут оказаться восприимчивыми и быть заражены JDV, проявляя умеренные клинические симптомы болезни. Антитела к JDV были обнаружены у кроссбредного рогатого скота (Bos javanicus x

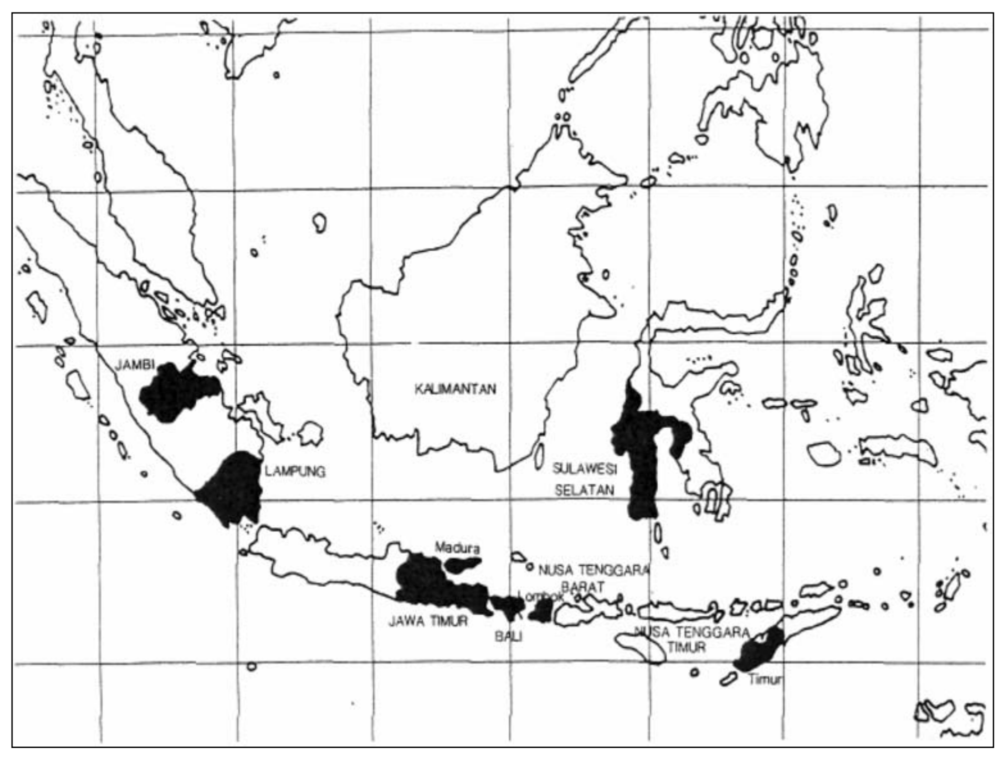


Рисунок 1. Области Индонезии, где установлена серологическая превалентность болезни Джембрана (Hartaningsih et al., 1993)

Bos indicus) в областях Индонезии, где болезнь – эндемик для Bos javanicus. Экспериментальное заражение кроссбредного скота JDV сопровождалось клиническими изменениями и поражениями, подобными таковым у рогатого скота о. Бали, хотя более умеренными и трудно обнаруживаемыми в естественных условиях. В организме животных происходило размножение вируса (приживление), поскольку они были виремичны в течение 3-6 месяцев после начала инфекции и проявляли постинфекционный гуморальный иммунный ответ к JDV, который сохранялся спустя, по крайней мере, 46 недель наблюдения. Зараженными в течение 3-6 месяцев оставались и животные, полученные от скрещивания рогатого скота о. Бали со скотом типа таурин (тип фризского скота). Однако продолжительность виремии у рогатого скота кроссбредного типа была значительно меньше таковой у рогатого скота о. Бали (Soeharsono et al., 1990; Hartaningsih et al., 1993, Wilcox et al., 1995).

Передача инфекции

Механизм передачи БД мало изучен. Поскольку болезнь, по первоначальным соображениям, относили к риккетсиозам, много лет считалось, что переносчиком возбудителя служат членистоногие, возможно клещи. Однако после идентификации этиологического агента – лентивируса JDV возникли серьезные сомнения относительно роли членистоногих как биологических векторов инфекции. Передача БД, видимо, требовала прямого контакта между зараженным и восприимчивым рогатым скотом. На это указывало ограниченное территориальное распространение БД из эндемичных областей в соседние регионы. Есть также частные наблюдения, согласно которым новые вспышки болезни (Суматра, Восточная Ява) возникали вследствие перемещения (завоза) рогатого скота из зон, где болезнь была уже эндемиком (Hartaningsih et al., 1993).

В конечном итоге при БД вероятны оба механизма передачи инфекции. Во-первых, контактная передача от инфицированного рогатого скота восприимчивому может происходить на скотных дворах, где, в отсутствие членистоногих, тесный контакт между ними постоянно осуществим. Во-вторых, векторная передача инфекции членистоногими также вполне реальна из-за высокого титра инфекционного вируса в крови в течение острой клинической, виремичной фазы болез-



Рисунок 2. Графическая модель возможного соотношения динамики инфекционного процесса и гуморального ответа при ретровирусных инфекциях

ни, что предполагает, по крайней мере для этой фазы, возможность даже механического переноса инфекции через кровь, всасываемую членистоногими-гематофагами. Вместе с тем если векторная передача БД и существует, то она весьма лимитирована по своему эпизоотическому диапазону (Soeharsono et al., 1990; Hartaningsih et al., 1993).

Нозогеография болезни Джембрана в Индонезии

Джембраноподобные болезни, по ранним сообщениям, встречались на о. Бали с 1964 г. (Soeharsono et al., 1990) (сейчас БД здесь эндемична), в Центральном Лампунге с 1976 г. как «Rama Dewa disease», которая поражала только рогатый скот о. Бали и клинически и патологически была неотличима от БД (Prabowo et al., 1984) (теперь БД здесь также эндемична), на Восточной Яве с 1979 г. как «Banyuwangi disease» рогатого скота о. Бали, клинически и патологически также неотличимая от современной БД (Sudana et al., 1979), в изолированном подрайоне Западной Суматры в апреле 1992 г. Данными последующих серологических исследований в этих зонах окончательно установлено, что все описанные ранее географические варианты джембрано-подобных болезней были идентичны современной болезни Джембрана (Hartaningsih et al., 1993).

Результаты масштабного эпизоотологического и серологического мониторинга БД суммированы на рис. 1. Антитела были обнаружены в серологических образцах от рогатого скота во многих областях в Индонезии [Бали, Лампунг (Суматра), Западная Суматра, Восточная Ява и др.]. В целом ряде обследованных областей результаты мониторинга были отрицательными. Превалентность клинически выраженной БД в эндемичных зонах в среднем составила 0.27% (максимум 0.68%), установленное число больных – 1244 гол., серологическая превалентность – от 3 до 35%, в том числе у рогатого скота других типов, помимо скота о. Бали (Hartaningsih et al., 1993).

Клинические наблюдения и результаты серологических исследований указывают, что характер распространения болезни из эндемичных областей о. Бали и Суматры в сопредельные ареалы или на соседние острова даже при том, что болезнь встречалась в этих областях в течение многих лет, был весьма незначителен. Хотя болезнь встречалась в районах о. Бали с 1964 г., никаких клинических и серологических признаков БД не выявлено на близлежащих островах (Ломбока и Нуса Пенида). На Суматре распространение инфекции также носило лимитированный характер, хотя и в низком проценте, в центральных и южных, но не северных подрайонах острова (Hartaningsih et al., 1993).

Комментарии

Лентивирусные инфекции животных в настоящее время представляют достаточно большую группу различных болезней. В их числе распространенные на территории РФ инфекционная анемия лошадей и висна-маеди, недавно обнаруженные новые для РФ артрит-энцефалит коз (А.А.Стрижаков и др., 2007) и иммунодефицит крупного рогатого скота (В.В.Колотвин, 2006), иммунодефициты кошек, обезьян и человека (таксономически самостоятельные вирусы BIV, FIV, SIV и HIV, соответственно). К ним по патогенезу и эпизоотологии близки экзогенные лейкозы и лейкемии (КРС, птиц и кошек). То, что такие возбудители исключительно своеобразно реализуют стратегию ге-

нетической информации через обратную транскрипцию, накладывает отпечаток на патогенез на клеточном и организменном уровне – большинство ретровирусов онкогенны. В то же время весьма интересна способность некоторых их представителей вызывать экзогенные и относительно острые инфекционные процессы, становиться специфическими факторами этиологии и обусловливать нозологическую самостоятельность инфекционных болезней с эпизоотическим процессом и тризовыми цепями передачи в тривиальном понимании. Возникновение и распространение новых заболеваний с такими характеристиками, в частности, болезни Джембрана, является настораживающим признаком глобальной эволюции инфекционной патологии.

Оказывается, что в целом перечисленные инфекции отличаются (или объединяются) рядом иммунологических особенностей, которые требуют некоторых комментариев. Отмеченный факт, что после острого клинического переболевания при лентивирусных инфекциях (БД и иммунодефиците обезьян) рецидивов болезни не бывает, имеет принципиальное значение. Это свидетельство либо стерилизующего постинфекционного иммунитета, либо становления персистентной толерантной инфекции.

Сопоставление динамики виремии и наличия антител при БД показывает, что гуморальный ответ отсутствует в острой клинической стадии болезни, проявляется лишь через 11 недель после заражения с максимум через 23-33 недели и сохраняется до 59 недель наблюдений (Hartaningsih et al., 1994). Есть основания предполагать, что подобный «отложенный эффект» в образовании противовирусных антител типичен в патоиммуногенезе и при иных экзогенных ретровирусных инфекциях, в частности, лейкозе КРС, что объясняет многие неясные моменты в диагностике и эпизоотологии последнего. В то же время в организме животных происходило размножение вируса, поскольку они были высоковиремичны в течение 12-24 недель, а вирус в крови на уровне 10^2 $ИД_{50}$/мл выявляли до 25 месяцев после выздоровления (Soeharsono et al., 1990), – это уже прямое свидетельство перехода инфекционного процесса именно к персистентной толерантной инфекции (одновременному присутствию в организме антител и возбудителя в больших количествах и неопределенно длительному постклиническому сохранению последнего под иммунным контролем). Схематически это явление представлено на рис. 2.

Эпизоотическое значение трансмиссивной передачи экзогенных ретровирусных инфекций, в том числе лейкоза КРС, равно как и других инфекций с высокой паразите-, бактерио-, виремией (включая сибирскую язву), до сих пор остается проблематичным. Пример БД в данном случае не исключение. Ограниченность распространения инфекции из эндемических областей в соседние наводит на мысль, что в основе этого могли бы лежать процессы природно-очагового, трансмиссивного характера, особенно с учетом климато-географических особенностей региона Индонезии тропического характера. Однако эта ограниченность сохраняется продолжительное время при наличии благоприятных условий для реализации трансмиссивной передачи и в отсутствие каких-либо препятствий широкому территориальному перемещению летающих членистоногих–векторов на примерах сопредельности длительно эндемичных и благополучных регионов Индонезии (эндемичные южные и центральные районы Лампунга и благополучный север области, эндемичный о. Бали и прилегающие благополучные острова Ломбока и Нуса Пенида). В то же время установленные факты более свидетельствуют о преобладающей роли контактной передачи. К ним относятся передача инфекции при тесном контакте в отсутствие членистоногих–векторов, сдерживающие эффекты политики карантина, занос инфекции в благополучные районы за счет нарушений запретов на ввоз рогатого скота из эндемичных районов (Бали → Лампунг, Бали → Лампунг → Западная Суматра) (Soeharsono et al., 1990).

РЕЗЮМЕ

Новая, ранее неизвестная науке инфекционная болезнь Джембрана крупного рогатого скота – экзотическая инфекция, распространенная в Индонезии. Приводятся опубликованные данные по этиологии, патологии, эпизоотологии. В заключение даны авторские комментарии.

SUMMARY

Jembrana disease is a new infectious disease affected the cattle. Jembrana disease occurs in Indonesia region. The data on etiology, pathology, epizootology of this infection are presented in this paper as well as authors` comments.